

L'osteoporosi postmenopausale

M. GAMBACCIANI, V. LAZZARINI, F. VACCA, B. CAPPAGLI

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro e microarchitettura, proprietà dei materiali) che si accompagna ad aumento del rischio di frattura (1, 2).

L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale. La sua incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita (3). Si stima che ci siano oggi, in Italia, circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, ci dovremo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi. Il *"life time risk"* di andare incontro ad una tipica frattura osteoporotica è del 40% (4).

Nella popolazione italiana oltre i 50 anni d'età il numero di fratture di femore è superiore alle 55.000 unità/anno. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti di 65+ anni d'età di entrambi i sessi (5, 6).

Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni socioeconomiche oltre che sanitarie. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura, una mortalità del 15-30% (7). Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità, sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e 4 volte superiore a quello per carcinoma endometriale. Il 50% delle donne con frattura di femore presenta inoltre una consistente riduzione del livello di autosufficienza e, in circa il 20% dei casi, richiede una istituzionalizzazione a lungo termine (8, 9).

La diagnosi di osteoporosi si basa su una quantificazione del contenuto minerale dell'osso eseguita con una tecnica radiologica, la densitometria ossea. La densitometria ossea rappresenta la tecnica di quantificazione della massa ossea e quindi il test diagnostico di osteoporosi e di rischio di frattura come la misurazione della pressione ar-

teriosa serve per diagnosticare la presenza di ipertensione e quindi il rischio di ictus (10). Il parametro di riferimento è la *"Bone Mineral Density"* (BMD) in g/cm² di superficie ossea proiettata. Per uniformare e rendere comparabili i valori, questi vengono espressi in *T-score* che rappresenta la differenza del valore individuale rispetto a quello medio di giovani donne adulte sane (Picco di massa ossea). L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard del suddetto picco (*T-score*).

È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di *T-score* < -2.5 SD. Ciò ha indotto la OMS (3) a suggerire convenzioni diagnostiche basate su definiti valori soglia (Tab. 1).

L'osteoporosi postmenopausale

L'osteoporosi postmenopausale per le sue caratteristiche fisiopatologiche è da considerarsi una forma primitiva di malattia in continuità clinica con la forma senile (11).

Gli ormoni sessuali femminili (principalmente l'estradiolo) sono importanti modulatori del metabolismo scheletrico. La carenza di estrogeni nel climaterio raddoppia ugualmente il rimodellamento osseo con una prevalenza dei processi di riassorbimento su quelli di neoapposizione ossea. Questo comporta una rapida perdita del tessuto osseo. L'elevato rimodellamento osseo legato alla carenza estrogenica ha conseguenze molto diverse nei diversi soggetti, ma è responsabile della rapida perdita del 5-10% della massa ossea globale. Con la comparsa della menopausa la donna perde una importante quota di densità ossea (circa il 10%) in 1-3 anni (più velocemente per la menopausa chirurgica); successivamente la perdita è meno veloce ma continua indefinitivamente, sommandosi alla perdita dovuta ai processi di invecchiamento. La perdita di densità ossea menopausa-dipendente è più evidente inizialmente a livello dei segmenti a prevalente componente trabecolare (ad esempio, colonna vertebrale), ma poi diviene rilevante anche a carico dei tessuti ossei a struttura compatta (ad esempio, collo femorale) (12-14).

TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE DELL'OSTEOPOROSI.

Normale: il soggetto ha un <i>T-score</i> compreso fra +2,5 e -1,0 (la BMD del paziente è cioè compresa fra 2,5 deviazioni standard (DS) sopra la media di un giovane adulto e 1 DS sotto la media di un giovane adulto).
1. Osteopenia: ridotta BMD, con un <i>T-score</i> compreso tra -1,0 e -2,5 DS.
2. Osteoporosi: bassa BMD con un <i>T-score</i> inferiore a -2,5 DS.
3. Osteoporosi conclamata: un valore di <i>T-score</i> inferiore a -2,5 DS si associa alla presenza di una o più fratture di fragilità.

Fattori di rischio

L'osteoporosi e le fratture ad essa connesse hanno una patogenesi multifattoriale (15, 16). Il rischio di frattura è strettamente correlato alla massa ossea, ma un ruolo approssimativamente pari hanno anche una precedente frattura da fragilità, l'età e la familiarità per fratture da fragilità. La sola valutazione della massa ossea può essere sufficiente per la diagnosi di osteoporosi, ma non è sufficiente per identificare correttamente un soggetto a rischio di frattura e quindi definire la necessità di una terapia. Inoltre, poiché i vari fattori di rischio hanno un effetto cumulativo nella determinazione del rischio fratturativo, la completa valutazione clinica di ogni soggetto è fondamentale per poter identificare i soggetti a rischio.

Si possono identificare fattori di rischio di osteoporosi relativi a:

1. acquisizione del picco di massa ossea;
2. densità - massa ossea in età senile;
3. aspetti strutturali scheletrici (macro e microarchitettura, qualità dei materiali).

Assumono un significato clinico diagnostico solo i fattori di rischio facilmente identificabili e quantificabili. Poiché dal punto di vista clinico l'osteoporosi si traduce in un aumento del rischio di frattura, vanno anche tenuti in conto i fattori di rischio indipendenti dalla quantità-qualità ossea.

Nella Tabella 2 sono riportati alcuni dei fattori di rischio che sono correlati con il rischio di frattura osteoporotica e che devono sempre essere indagati per una corretta valutazione del rischio di frattura. Infatti, alcuni di questi fattori hanno un valore indipendentemente dal valore della densità ossea, altri sono fattori che sono associati ad una bassa densità.

I fattori di rischio di frattura osteoporotica (Tab. 3) possono quindi essere classificati in due categorie:

1. fattori di rischio per ridotta massa ossea: vengono in genere utilizzati per identificare i soggetti da sottoporre a screening densitometrico;

TABELLA 2 - FATTORI DI RISCHIO DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE.

-
- Sesso femminile
 - Menopausa precoce
 - Età*
 - Amenorrea primaria o secondaria
 - Ipogonadismo maschile primitivo o secondario
 - Etnia europea o asiatica
 - Storia di fratture atraumatiche*
 - Bassa densità minerale ossea (BMD)
 - Trattamento cortisonico*
 - Elevato turnover osseo*
 - Familiarità per frattura di femore*
 - Scarsa acuità visiva*
 - Basso peso corporeo*
 - Malattie neuromuscolari*
 - Fumo di sigarette*
 - Eccessivo consumo di alcoolici
 - Immobilizzazione protratta
 - Basso apporto di calcio
 - Carenza di vitamina D
-

*Queste caratteristiche aumentano il rischio di frattura indipendentemente dalla densità minerale ossea.

2. fattori di rischio di frattura osteoporotica indipendente dalla massa ossea: possono essere utilizzati per ragioni prognostiche e quindi per definire la soglia di intervento terapeutico.

Densitometria ossea

La Densitometria Ossea a doppio raggio X (DXA) consente di valutare la *Bone Mineral Density* (g/area di segmento osseo) teoricamente su ogni segmento scheletrico. I siti più frequentemente utilizzati sono la colonna lombare, il femore prossimale, il radio prossimale e distale e il "total body".

La tomografia computerizzata quantitativa (QCT) consente di misurare la BMD vera (g/cm³ di tessuto) a livello di strutture ossee (ad esempio, componente

TABELLA 3 - FATTORI DI RISCHIO CLINICI PIÙ COMUNI CON LIVELLI DI EVIDENZA.

<i>Fattori di rischio</i>	<i>Fattori di rischio per bassa massa ossea</i>	<i>Fattori di rischio per frattura</i>
Massa ossea	---	1a
Età	1a	1a
Fratture da fragilità dopo 40 anni	2	1a
Familiarità per fratture	2	2
Terapia cronica steroidea	2	1a
Menopausa precoce (< 45anni)	1a	2
Peso	1a	2
Ridotto apporto di calcio	1a	1a
Ridotta attività fisica	2	2
Fumo	2	1a
Abuso di alcolici	2	3
Fattori di rischio cadute	---	1a

trabecolare o corticale) e l'area sezionale. La tecnica DXA è stata sinora preferita a quella QCT per precisione, tempi di scansione, minore dose di radiazioni e costi inferiori. La DXA fornisce la migliore stima per il rischio di frattura in donne in postmenopausa (17-20). Il rischio relativo di frattura aumenta di 1,5-3 volte per ogni deviazione standard di riduzione del valore della densità minerale ossea (unità di *T-score*). Le valutazioni densitometriche a radio, calcagno, colonna e femore prossimale sono in grado di predire il rischio di ogni tipo di frattura, anche se ogni sede densitometrica predice meglio il rischio di frattura per la sede misurata. Il sito "*total body*" ha invece scarso valore diagnostico e prognostico. La sede di misurazione è dipendente dall'età e dalle caratteristiche della donna. La DXA della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni endocrino-metaboliche ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea nel periodo perimenopausale. Il sito lombare è tuttavia poco accurato nei soggetti con alterazioni morfologiche della colonna (ad esempio, scoliosi) e dopo i 60 anni per l'interferenza di artrosi ed osteofiti vertebrali, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali.

Ultrasonografia ossea

L'indagine ultrasonografica fornisce due indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea. Le misure ultrasonografiche sono predittive del rischio di frattura

in donne in menopausa in maniera sovrapponibile alla DXA (21-25). Dal momento che l'ultrasonografia non misura direttamente la densità o il contenuto minerale osseo, per definizione non può essere usata per la diagnosi dell'osteoporosi secondo i criteri WHO. Tuttavia, questa limitazione non ne inficia il valore clinico nella individuazione dei soggetti a rischio di frattura. Un limite dell'indagine ultrasonografica è l'ampia eterogeneità di strumenti che danno valori non correlabili tra loro. In uno studio policentrico europeo (studio OPUS) alcuni di questi strumenti sono stati testati contemporaneamente, ed è stata confermata la buona accuratezza diagnostica delle tecniche ultrasonografiche al calcagno ed alle falangi (26). In quest'ottica la valutazione ultrasonometrica con questi strumenti precisi e affidabili consente di utilizzare una tecnica meno costosa e sicuramente non invasiva per uno screening di popolazione ed identificare i soggetti da dover eventualmente inviare ad un esame DXA (27-33).

Tecniche densitometriche e monitoraggio delle terapie

La ripetizione nel tempo della misurazione della massa ossea è utile per verificare l'efficacia della terapia. Indipendentemente dalla tecnica utilizzata, è l'indagine essenziale per poter stabilire il tempo minimo che deve passare prima di ripetere l'esame. Il

TABELLA 4 - FATTORI PER CUI VIENE RICONOSCIUTA DAL SSN L'INDAGINE DENSITOMETRICA.

Fattori di rischio maggiori

1. Per donne e uomini di ogni età:
 - a. precedenti fratture da fragilità (causate da trauma lieve) o riscontro radiologico di fratture vertebrali;
 - b. riscontro radiologico di osteoporosi;
 - c. terapie croniche (attuata o previste) con:
 1. cortico-steroidi sistemici (per più di 3 mesi a posologie ≥ 5 mg/die di equivalente prednisonico);
 2. levotiroxina (a dosi soppressive);
 3. antiepilettici;
 4. anticoagulanti (eparina);
 5. immunosoppressori;
 6. antiretrovirali;
 7. sali di litio;
 8. agonisti del GnRH.
- d. Patologie associate ad osteoporosi
 1. Malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo (amenorrea primaria non trattata, amenorrea secondaria per oltre un anno, ipogonadismi, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, diabete giovanile).
 2. Sindromi da denutrizione.
 3. Sindromi da malassorbimento intestinale, malattie infiammatorie intestinali croniche severe, epatopatie croniche colestatiche.
 4. Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, nefrotubulopatie croniche e ipercalcemia idiopatica.
 5. Emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, talassemia, mastocitosi).
 6. Reumatismi infiammatori cronici (artrite reumatoide e patologie correlate) e connettiviti sistemiche.
 7. Patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displastiche dell'apparato scheletrico.
 8. Trapianto d'organo.
 9. Allettamento e immobilizzazioni prolungate (>3 mesi).
2. Limitatamente a donne in menopausa:
 1. menopausa prima di 45 anni;
 2. magrezza: indice di massa corporea < 19 kg/m² o peso < 57 kg;
 3. anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore a 75 anni.

Fattori di rischio minori per le donne in menopausa

1. Età superiore a 65 anni
2. Anamnesi familiare per severa osteoporosi
3. Magrezza (indice di massa corporea ≤ 20 kg/m² o peso ≤ 65 kg)
4. Periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale
5. Inadeguato apporto di calcio
6. Carenza di vitamina D
7. Fumo
8. Abuso alcolico (> 60 g/die di alcool).

La presenza di 3 o più fattori di rischio minori può corrispondere ad un fattore di rischio maggiore.

tempo dipende dalla variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata (il *least-detectable change*, LTD). Il LTD rappresenta quindi quella variazione della misura

sicuramente non attribuibile all'errore della macchina, e varia a seconda del sito e della tecnica dal 2 al 4%. Se consideriamo che la perdita annua di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0,5-2% e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell'1-6% all'anno, la ripetizione dell'esame densitometrico non è indicato prima dei 18-36 mesi e comunque mai prima di 12 mesi anche in presenza di condizioni fortemente osteopenizzanti (terapia cortico-steroidica ad alte dosi, neoplasie maligne, iperparatiroidismo, immobilizzazione). A questo proposito sono numerose le dimostrazioni della precisione e quindi della validità della ultrasonometria ossea nella valutazione longitudinale delle caratteristiche dell'osso nel tempo, comprese le modificazioni indotte da diverse terapie (35-40).

Uso clinico della densitometria ossea e livelli essenziali di assistenza

La densitometria ossea permette di misurare in modo accurato e preciso la massa ossea, che è un importante indice del rischio di frattura. La principale finalità clinica dell'indagine densitometrica è la valutazione del rischio di frattura sia a breve che a lungo termine. Sarebbe quindi opportuno conoscere i valori densitometrici prima che si realizzasse la frattura da fragilità. Per la donna in perimenopausa la misurazione della massa ossea può verificare la reale presenza di un rischio di osteoporosi al momento in cui si realizza la carenza ormonale, un evento endocrino-metabolico che ha profonde ripercussioni sulla massa, nonché sull'architettura e la qualità dell'osso. Infatti l'osteoporosi è del tutto asintomatica sino alla comparsa della prima frattura, ed i fattori di rischio clinici per bassa massa ossea non sono sufficienti a predire in maniera accurata la diagnosi di osteoporosi. La DXA può essere uno strumento utile non solo nella diagnosi ma nella prevenzione dell'osteoporosi e trova sicuramente indicazione su base individuale in presenza di condizioni cliniche con rischio aumentato di frattura. Tuttavia, non vi sono evidenze scientifiche per l'impiego della densitometria come screening di popolazione generalizzata, né stime del rapporto costo/beneficio.

In termini di rapporto costo/beneficio, come indagine di massa supportata dalla Sanità Pubblica, la valutazione diagnostica densitometrica anche in assenza di altri fattori di rischio è giustificata solo dopo i 65 anni di età, data la prevalenza di osteoporosi e di fratture da fragilità dopo quell'età (2). Sulla base di queste considerazioni, per un calcolo puramente economico, si sono applicati dei limiti secondo i quali la DXA viene garantita agli utenti senza carico economico (Tab. 4). Questi criteri per i Livelli essenziali di Assistenza (LEA), non definiscono l'indicazione medica e l'opportunità su base individuale dell'esame, ma solo un

TABELLA 5 - OSTEOPOROSI SECONDARIE.

- **Malattie endocrine**
 - Ipogonadismo
 - Ipercortisolismo
 - Iperparatiroidismo
 - Ipertiroidismo
 - Iperprolattinemia
 - Diabete mellito tipo I
 - Acromegalia
 - Deficit GH
- **Malattie ematologiche**
 - Malattie mielo e linfoproliferative
 - Mieloma multiplo
 - Mastocitosi sistemica
 - Talassemia
- **Malattie apparato gastro-enterico**
 - Malattie croniche epatiche
 - Morbo celiaco
 - Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali
 - Gastrectomia
 - Intolleranza al lattosio
 - Malassorbimento intestinale
 - Insufficienza pancreatica
- **Malattie reumatiche**
 - Artrite reumatoide
 - LES
 - Spondilite anchilosante
 - Artrite psoriasica
 - Scleroderma
- **Malattie renali**
 - Ipercalciuria idiopatica renale
 - Acidosi tubulare renale
 - Insufficienza renale cronica
- **Altre condizioni**
 - Broncopneumopatia cronica ostruttiva
 - Anoressia nervosa
 - Emocromatosi
 - Fibrosi cistica
- **Malattie metaboliche del collagene (osteogenesi imperfetta, omocistinuria, Ehlers-Danlos, Marfan, ecc.)**
- **Trapianto d'organo**
- **Alcoolismo**
- **Fumo**
- **Tossicodipendenza**
- **Farmaci (oltre ai cortisonici): ciclosporina, diuretici dell'ansa, ormoni tiroidei a dosi soppressive in postmenopausa, anticoagulanti, chemioterapici, anticonvulsivanti, agonisti e/o antagonisti del GnRH)**
- **Immobilizzazione prolungata**
- **Grave disabilità**

calcolo economico sulla base dei costi delle fratture, la loro prevalenza ed i costi dell'esame. In altre parole, non si deve oggi considerare che la densitometria sia indicata solo sulla base dei LEA: i LEA definiscono solo i criteri per cui le utenti possono eseguire l'esame a carico del Servizio Sanitario Nazionale (o Regionale). Non è quindi scorretto continuare a consigliare

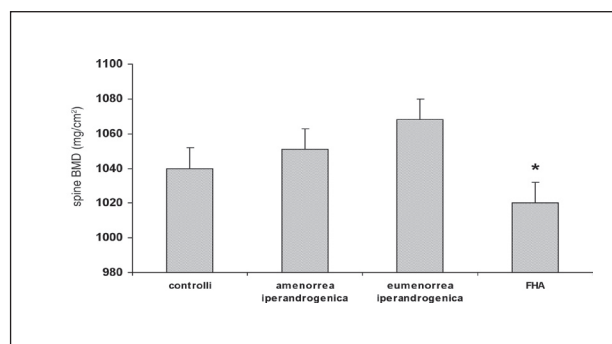


Fig. 1 - Densità minerale ossea (BMD) misurata dalla DXA vertebrale (L2-L4) in donne con normali cicli mestruali (controlli, n=29), donne con amenorrea iperandrogenica (n=15), donne con iperandrogenismo associato a normali cicli mestruali (n=12), e in pazienti con amenorrea funzionale ipotalamica (FHA, n=21). *p< 0.05 vs gli altri gruppi.

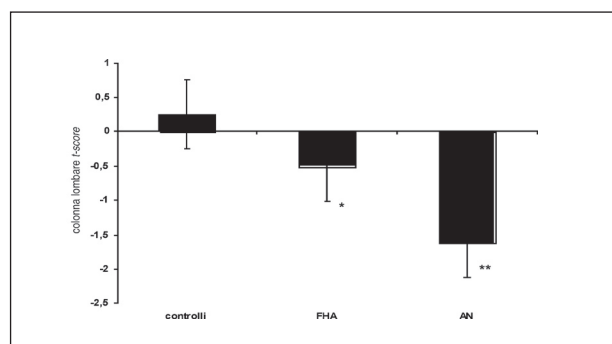


Fig. 2 - Osteopenia in giovani donne con amenorrea funzionale ipotalamica (FHA), Anoressia Nervosa (AN). La Figura riporta i valori medi di *t-score* per la densità ossea della colonna lombare in donne normali eumenorriche (n=30) e pazienti con FHA (n=23) e AN (n=15).

* P< 0.01 vs controlli; ** P< 0.001 vs controlli and HA.

su base individuale, la densitometria ossea in età perimenopausale quale esame complementare alla valutazione della salute della donna, informando che tale esame è oggi a carico dell'assistito. Ciò è tanto più valido per la ultrasonometria ossea, che viene eseguita a costi minori, ma con capacità discriminanti comparabili alla più costosa DXA, e sicuramente superiori a quelle dei fattori di rischio clinici valutabili con questionari (34, 41).

Le osteoporosi secondarie

L'osteoporosi postmenopausale-senile va sempre distinta dalle forme secondarie di osteoporosi. Le condizioni potenzialmente in grado di provocare la comparsa di osteoporosi sono riassunte nella Tabella 5.

Nei pazienti con una grave osteoporosi non spiegata dai fattori di rischio individuali, la secondarietà dell'osteoporosi deve essere sempre sospettata. Nella

Tabella 6 - MARCATORI BIOCHIMICI DI METABOLISMO OSSEO DISPONIBILI.

Formazione ossea	Riassorbimento osseo
Siero	Siero e urine
Osteocalcina	telo peptide C-terminale cross-linking del collagene tipo I
Isoenzima osseo della fosfatasi alcalina	telo peptide N-terminale cross-linking del collagene tipo I
Propeptide C/N terminale del procollagene di tipo I	telo peptide C-terminale cross-linking del collagene tipo I generato da metalloproteasi (ICTP)
	Piridinolina (PYD)
	Urine
	Deossipiridinolina (DPD)
	Galactosil idrossilisina

maggior parte dei casi l'anamnesi e l'esame obiettivo indirizzano le procedure diagnostiche da eseguire. È possibile tuttavia che l'osteoporosi rappresenti l'unica manifestazione di una malattia come il mieloma multiplo o altre malattie maligne, l'iperparatiroidismo primitivo, l'ipertiroidismo specie nell'anziano, l'insufficienza renale, sindromi da malassorbimento, ipercalcemia idiopatica, ipogonadismo maschile, Morbo di Cushing.

I seguenti semplici esami forniscono informazioni per indirizzare verso la diagnosi corretta nel 90% dei casi:

- Velocità di eritrosedimentazione
 - Emocromo completo
 - Protidemia con elettroforesi
 - Calcemia
 - Fosforemia
 - Fosfatasi alcalina totale
 - Creatininemia
 - Creatininuria 24 h
 - Calciuria 24 ore
- Indagini di 2° livello sono:
- Cortisolemia, FT4 e TSH, testosterone libero/nei maschi, calciuria, PTH e 25OH-vitamina D.

Nella grande maggioranza dei casi le indagini biochimiche risulteranno nei limiti della norma, poiché non esiste alcuna anomalia biochimica tipica dell'osteoporosi primitiva. Queste indagini sono indispensabili

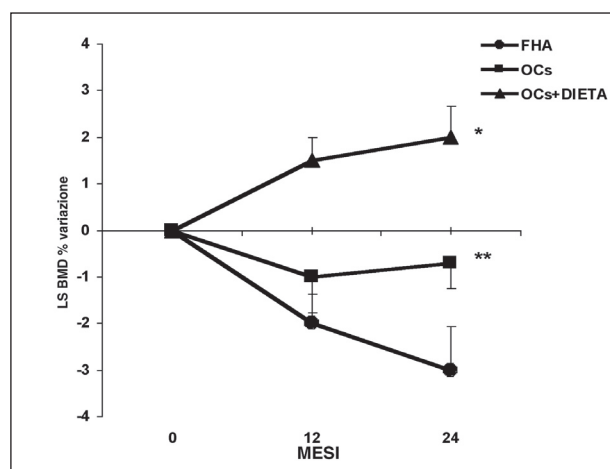


Fig. 3 - Effetto di contraccettivi orali (OCs; 20 mcg EE) in donne osteopeniche (età media 23.5 aa.; BMI < 22) con amenorrea funzionale ipotalamica (*Functional Hypothalamic Amenorrhea*, FHA) associate a disturbi dell'alimentazione. La sola somministrazione di OCs (n=12) è associata ad un significativo incremento della densità minerale ossea a livello della colonna lombare (LSBMD) in confronto alle donne che sono rimaste senza trattamento ed amenorroiche (n=10). Gli effetti migliori sono evidenti nelle donne cui è stata possibile la modificazione delle abitudini dietetiche (n=13). I dati sono riportati come percentuale di variazione rispetto ai valori basali per trattamento. n=15 in each group.

*P < 0.01 vs. FHA e OCs; ** P < 0.05 vs FHA

li per identificare forme di osteoporosi secondaria e per la diagnostica differenziale delle fratture vertebrali (Raccomandazione grado A).

I Markers di turnover osseo

Alcuni indici biochimici possono essere utilizzati per valutare il turnover osseo, sia per quanto riguarda il riassorbimento che l'osteof ormazione (Tab. 6). Un incremento dei markers del turnover osseo al di sopra dei valori di normalità suggerisce che il paziente sta perdendo osso in modo significativo (42, 43). In donne anziane in postmenopausa, i marker del turnover osseo sembrano essere utili per la stima del rischio di frattura (42, 44). Ulteriori studi che utilizzino come *end-point* l'evento fratturativo, sono necessari per confermare l'utilità di questi marker nei singoli pazienti. I markers del turnover osseo possono essere proposti per monitorare l'effetto di farmaci anti-riassorbitivi. Infatti, per quest'ultimo aspetto, la densitometria diventa affidabile ed accurata solo dopo 18-36 mesi dall'inizio della terapia, mentre i marcatori biochimici nella valutazione dell'efficacia della terapia, forniscono informazioni già dopo poche settimane dall'inizio della stessa. Nonostante queste potenzialità, l'uso dei marcatori biochimici nella pratica clinica rimane limitato per la difficoltà della loro utilizzazione.

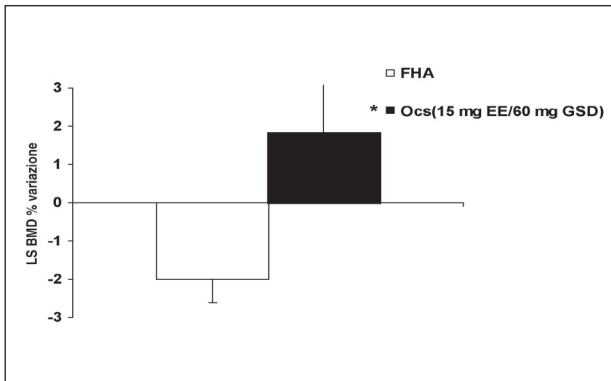


Fig. 4 - Effetto di un contraccettivo a basso dosaggio (OCs; 15µg EE/60 µg GSD) in donne osteopeniche (età 20.5aa) con amenorrea ipotalamica (Functional Hypothalamic Amenorrhea, FHA). La somministrazione di OCs è seguita da un significativo incremento della densità minerale ossea con DXA a livello della colonna lombare (LSBMD) in confronto alle donne che rimangono amenorroiche. I dati sono riportati come percentuale di variazione rispetto ai valori basali pretrattamento n=21 in ciascun gruppo *P< 0.01 vs FHA.

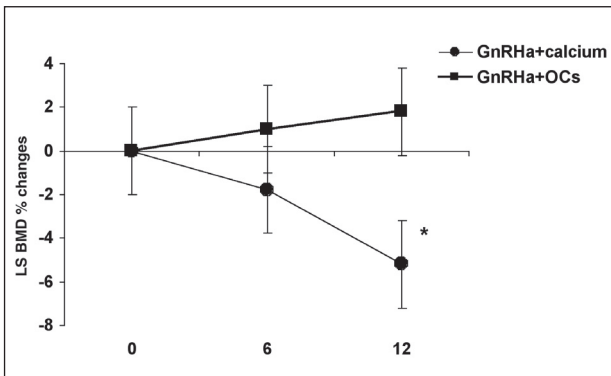


Fig. 5 - Effetto della somministrazione di un analogo del *Gonadotrophin-releasing hormone* (GnRHa) in donne giovani (età media 35.5 aa) cui è stato somministrato calcio (500 mg/di, n=21) o la stessa dose di calcio in associazione a un contraccettivo orale a basso dosaggio (OCs; 15 µg EE/60 µg GSD, n=11). La somministrazione di GnRH è associata a un significativo ($p < 0.05$) decremento della densità minerale ossea lombare (LSBMD) in confronto alle donne trattate con OCs. I dati sono espressi come percentuale di variazione rispetto ai valori basali.

ne nella valutazione del singolo paziente e principalmente sembra difficile interpretare il significato della variazione di un risultato dopo la terapia rispetto al valore basale. Nonostante queste potenzialità, l'uso dei marcatori biochimici nella pratica clinica rimane limitato per la difficoltà della loro utilizzazione nella valutazione del singolo paziente e principalmente sembra difficile interpretare il significato della variazione di un risultato dopo la terapia rispetto al valore basale. Tuttavia, il laboratorio clinico attualmente dispone di strumenti e accorgimenti per limitare la variabilità pre e intra-analitica. Inoltre, essendo nota la

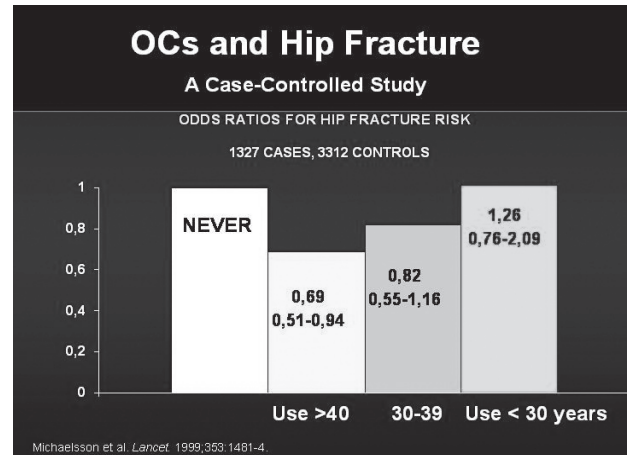


Fig. 6

variabilità biologica intra-soggetto dei vari marcatori l'accettabile la variabilità analitica, il laboratorio clinico può fornire con la differenza critica un possibile strumento per l'interpretazione del risultato.

Carenza estrogenica e osteoporosi

La carenza estrogenica è il principale meccanismo etiopatogenetico dell'osteoporosi nella donna (45, 48), ed anche in età riproduttiva tutte le condizioni cliniche caratterizzate da prolungata carenza estrogenica risultano in una perdita di massa ossea (49-60). Sia l'ipogonadismo ipogonadotropo come da amenorrea funzionale ipotalamica (*functional hypothalamic amenorrhea* FHA), o da iperprolattinemia, sia l'ipogonadismo ipergonadotropo (*premature ovarian failure, disgenesia gonadica*) può determinare osteopenia ed osteoporosi. In queste condizioni, la gravità e la durata dell'ipoestrogenismo condizionano una progressiva riduzione della BMD. Nella FHA la marcata riduzione della produzione estrogenica è direttamente correlata al decremento della massa ossea (Fig. 1). La BMD è ancor più marcatamente ridotta nelle donne con FHA associata a disturbi dell'alimentazione, come l'anoressia nervosa (Fig. 2).

Contraccezione ormonale e densità ossea

Poiché gli steroidi ovarici giocano un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo e nell'acquisizione e mantenimento della massa ossea, la contraccezione ormonale può interferire con il metabolismo e la densità ossea in tutti i periodi della vita della donna. Per i contraccettivi orali sono disponibili numerosi studi. Al contrario, le metodiche di somministrazione più recenti quali i cerotti e gli anelli vaginali non sono

state ancora valutate per i loro possibili effetti sul metabolismo e la densità ossea. Per quanto riguarda i progestinici, sono disponibili dati per il Medrossiprogesterone Acetato Deposito (DMPA). La somministrazione di DMPA sopprime il *release* ipofisario delle gonadotropine e la funzione ovarica, determinando uno stato di relativo ipoestrogenismo e, in molte donne, di amenorrea. Di conseguenza, l'uso di DMPA è stato associato, nella maggior parte degli studi, a un decremento della densità minerale ossea (61-69). La riduzione della densità ossea in corso di DMPA può essere particolarmente rilevante nelle adolescenti in cui può essere alterato il raggiungimento del picco di massa ossea.

Contraccettivi orali

Gli effetti dei contraccettivi orali (OCs) sulla densità ossea sono stati ampiamente valutati. La maggior parte degli studi condotti in donne sane eumenorroidiche ha dimostrato un effetto sostanzialmente neutro sul metabolismo e la densità minerale ossea (70-78). Al contrario, nelle donne ipoestrogeniche la somministrazione di OCs a basso dosaggio (20 mcg etinil estradiolo, EE) ha effetti positivi sul metabolismo e la densità ossea (Fig. 3). La somministrazione di OCs ha un effetto positivo sulla BMD anche nelle donne

amenorroidiche con alterazioni del comportamento alimentare, sebbene in questi casi un effetto ottimale si abbia solo correggendo altresì le abitudini alimentari (Fig. 3).

Anche OCs contenenti dosaggi inferiori ed in particolare i prodotti contenenti 15 mcg EE associati al gestodene (GSD) come progestinico, hanno effetti positivi sulla densità ossea in giovani donne amenorroidiche (Fig. 4).

L'effetto protettivo dei OCs sul metabolismo e densità ossea nelle condizioni di ipoestrogenismo è confermato anche nelle donne trattate con analoghi del GnRh che determinano una menopausa farmacologica che si accompagna a un decremento della densità ossea (79, 80). In questi casi la *add-back therapy* con OCs a basso dosaggio (15 µg EE/60 µg GSD) è efficace nel contrastare la riduzione della BMD osservata nelle donne trattate per lunghi periodi con GnRHa (Fig. 5).

La somministrazione di OCs è capace di prevenire l'aumento del turnover metabolico ed il decremento della densità ossea osservata nelle donne in perimenopausa oligomenorroidiche (81-92).

Il ruolo protettivo dei OCs sull'osso nelle donne in perimenopausa è confermato dalla dimostrazione che l'uso di OCs nelle donne oltre i 40 anni, quando più frequenti sono cicli oligomenorroidici con ipoestrogenismo, protegge dal rischio di fratture di femore.

Bibliografia

1. CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: *diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis*. Am J Med, 94: 646-50, 1993.
2. CONSENSUS DEVELOPMENT STATEMENT: *Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis?*. Osteop Int, 7: 1-6, 1997.
3. WHO STUDY GROUP: *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO Study Group*. WHO Technical Report Series 843, Geneva: World Health Organization, 1994.
4. MELTON L.J., CHRISHILLES E.A., COOPER C., LANE A.W., RIGGS B.L.: *Prospective: How many women have osteoporosis?* J Bone Miner Res, 7: 1005-1010, 1992.
5. O'NEILL T.W., FELSENBURG D., VARLOW J. et al.: *The prevalence of vertebral osteoporosis in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study*. J Bone Min Res, 11: 1010-8, 1996.
6. ROSSINI M., ADAMI S.: *Farmacoeconomia e trattamento dell'osteoporosi*. Farmacoeconomia, 1: 5-11, 1999.
7. BROWNER W.S., SEELEY D.G., VOGT T.M., CUMMINGS S.R.: *Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density*. Lancet, 338: 355-358, 1991.
8. NOF. *Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis*. Study Report. Osteop Int., 8: (Suppl 4), 1998.
9. LYONS A.R.: *Clinical outcomes and treatment of hip fractures*. Am J Med, 103: 51S-63S, 1997.
10. KANIS J.A., MELTON L.J. 3rd, CHRISTIANSEN C., JOHNSTON C.C., KHALTAEV N.: *The diagnosis of osteoporosis*. J Bone Miner Res, 9: 1137-41, 1994.
11. ADAMI S., KANIS J.A.: *Perspectives: Assessment of involutional bone loss: methodological and conceptual problems*. J Bone Mineral Research, 10: 511-517, 1995.
12. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., TAPONECO F., CAPAGLI B., MAFFEI S., MANETTI P., PIAGGESI L., FIORETTI P.: *Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study*. Maturitas Mar, 18 (3):191-7, 1994.
13. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., de SIMONE L., CAPAGLI B., MAFFEI S., TAPONECO F., FIORETTI P.: *The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia*. J Clin Endocrinol Metab, 77 (5):1148-51, 1993.
14. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., de SIMONE L. et al.: *Postmenopausal bone loss of the proximal femur: estimated contribution of menopause and ageing*. Menopause, 2: 169-174, 1995.
15. RIGGS B.L., MELTON L.J.: *Medical progress: Involutional osteoporosis*. N Engl J Med, 314: 1676-1686, 1986.
16. CUMMINGS S.R., BLACK D.M., NEVITT M.C. et al.: *Appendicular bone density and age predict hip fracture in women*. JAMA, 263: 665-668, 1990.
17. ROSS P.D., DAVIS J.W., EPSTEIN R.S., WASNICH R.D.: *Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women*. Ann Intern Med, 114: 919-923, 1991.

18. BLACK D.M., CUMMINGS S.R.: *Melton LJ III. Appendicular bone mineral and a woman's lifetime risk of hip fracture*. J Bone Miner Res, 7: 639-646, 1992.
19. CUMMINGS S.R., NEVITT M.C., BROWNER W.S. et al.: *Risk factors for hip fracture in white women*. N Engl J Med, 332: 767-773, 1995.
20. ROSS P., HUANG C., DAVIS J. et al.: *Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound*. Bone, 16: 325-332, 1995.
21. HANS D., DARGENT-MOLINA P., SCHOTT A.M., et al.: *Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study*. Lancet, 348-514, 1996.
22. BAUER D.C., GLUER C.C., CAULEY J.A. et al.: *Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study*. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med, 157:629-34, 1997.
23. MELE R., MASCI G., VENTURA V. et al.: *Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a femal population*. Osteoporosis International. 7: 550-557 1997.
24. GLÜER C.C. FOR THE INTERNATIONAL QUANTITATIVE ULTRASOUND CONSENSUS GROUP: *Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status*. J. Bone Min. Res, 12 (8): 1280-1288, 1997.
25. WUSTER C., ALBANESE C., De ALOYSIO D., DUBOEF F, GAMBACCIANI M., GONNELLI S., GLUER C.C., HANS D., JOLY J., REGINSTER J.Y., De TERLIZZI F, CADOSSO R.: *Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power*. The Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group. J Bone Miner Res, 15 (8):1603-14, 2000.
26. GLUER et al.: J Bone Min Res 2004 in press.
27. MILLER P.D. et al.: *What are the standards by which bone mass measurement at peripheral sites should be used in the diagnosis of osteoporosis?* J Clin Densitometry, 5 (Suppl 1), S39-45, 2002.
28. BURKE P.K.: *Use of Heel Ultrasound to Screen for Osteoporosis: Comparison with Spine and Femur DXA*. J Bone Miner Res, 18 (Suppl 2):S207, 2003.
29. HOSSZU E. et al.: *Performance evaluation of the Achilles InSight: Precision, accuracy and comparison to central DXA*. J Bone Miner Res, (Suppl 2) 18:S208, 2003.
30. REGINSTER J.Y., DETHOR M., PIRENNE H., DEWE W., ALBERT A.: *Reproducibility and diagnostic sensitivity of ultrasonometry of the phalanges to assess osteoporosis*. Int J Gynec Obst, 63: 21-28, 1998.
31. GAMBACCIANI M., DONATI SARTI C.: *Phalangeal Quantitative ultrasonography at climacteric in the Italian menopause project*. F-25-04 10th World Congress on the Menopause, Berlin, Germany, 2002.
32. GAMBACCIANI M., BENUSSI C., CAPPAGLI B., CIAPONI M., GENAZZANI A.R.: *Quantitative Bone Ultrasonometry in Climacteric Women*. J Clin Densitometry, 3:303-308, 1998.
33. GAMBACCIANI M., DE ALOYSIO D., ELIA D., VAN DER MOOREN M.J., HADJI P., WUSTER C.: *Quantitative ultrasound (QUS) of bone in the management of postmenopausal women*. Maturitas, 20:47 (2):139-49, 2004.
34. GAMBACCIANI M., GENAZZANI A.R.: *Osteoporosis Screening: Comparison Of Heel Ultrasound Measurement To Calculated Risk Assessment Tools*. IOF World Congress on Osteoporosis. Rio - May 14-18, 2004, poster P152SU
35. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., GALLO R., CAPPAGLI B., TETI G.C., FACCHINI V.: *Ultrasonographic bone characteristics during normal pregnancy: longitudinal and cross-sectional evaluation*. Am J Obs Gynecol, 173:890-893, 1995.
36. de ALOYSIO D., ROVATI L.C. et al.: *Bone effects of transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women as evaluated by means of ultrasound: an open one-year prospective study*. Maturitas, 27: 61-68, 1997.
37. GAMBACCIANI M., BENUSSI C., CAPPAGLI B., CIAPONI M., GENAZZANI A.R.: *Quantitative Bone Ultrasonometry in Climacteric Women*. J Clin Densitom, 3:303-308, 1998.
38. MACHADO A.B.C., INGLE B.M., EASTELL R.: *Monitoring Alendronate Therapy with QUS and dual X-Ray Absorptiometry (DXA)*. J Bone Miner Res, 14 (Suppl 1):SU377, 1999.
39. HADJI P., BOCK K., WÜSTER C. et al.: *Effect of Hormone Replacement Therapy on Ultrasonometric Heel measurement*. Am J Obs Gynaecol, 182: 529-534, 2000.
40. MAULONI M., ROVATI L.C., CADOSSO R., de TERLIZZI F, VENTURA V., de ALOYSIO D.: *Monitoring Bone Effect of Transdermal Hormone Replacement Therapy by Ultrasound Investigation at the Phalanx. A Four Year Follow up Study*. Menopause, 7:402-412, 2000.
41. BENITEZ C.L., SCHNEIDER D.L., BARRETT-CONNOR E., SARTORIS D.J.: *Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women*. Osteoporosis Int, 11:203-210, 2000.
42. GARNERO P., HAUSHERR E., CHAPUY M.C. et al.: *Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study*. J Bone Miner Res, 11:1531-1538, 1996.
43. RIIS B.J., OVERGAARD K., CHRISTIANSEN C.: *Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone response to postmenopausal hormone replacement therapy*. Osteopor Int, 5: 276-280, 1995.
44. AKESSON K., LJUNGHALL S., JONSSON B. et al.: *Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture. A retrospective and prospective population based study of women*. J Bone Miner Res, 10:1823-1829, 1995.
45. GEUSENS P., DEQUEKER J., VERSTRAETEN A., NIJS J.: *Age-, sex-, and menopause-related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorptiometry and radiogrammetry*. J Nucl Med, 27: 1504-9, 1986.
46. RIGGS B.L., WAHNER H.W., DUNN W.L., MAZESS R.B., OFFORD K.P., MELTON L.J. III.: *Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with ageing*. J Clin Invest, 67: 328-35, 1981.
47. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., de SIMONE L., CAPPAGLI B., MAFFEI S., TAPONECO F., FIORETTI P.: *The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia*. J Clin Endocrinol Metab, 77 (5):1148-51, 1993.
48. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., de SIMONE L., CAPPAGLI B., TAPONECO F., CIAPONI M., PIAGGESI L., GALLO R., FACCHINI V.: *Postmenopausal bone loss of the proximal femur: estimated contribution of menopause and aging*. Menopause, 2, 169-174, 1995.
49. DRINKWATER B.L., NILSON K., CHESTNUT C.H., BRENNER W.J., et al.: *Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes*. N Engl J Med, 311: 277-281, 1984.
50. RIGOTTI N.A., NUSSBAUM S.R., HERZOG D.B. et al.: *Osteoporosis in women with anorexia nervosa*. N Engl J Med, 311: 1601-1606, 1984.

51. JACOBSON P.C., BEAVER W., GRUBB S.A., TAFT T.N., TALMAGE R.V.: *Bone density in women: college athletes and older athletic women*. J Orthop Res, 2:328-32, 1984.
52. MARCUS R., CANN C., MADORG P., et al.: *Menstrual function and bone mass in elite women distance runners*. Ann Intern Med, 102: 158-163, 1988.
53. DRINKWATER B.L., NILSON K., OTT S., CHESNUT C.H. III.: *Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes*. JAMA, 256:380-2, 1986.
54. NILAS L., CHRISTIANSEN C.: *The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss*. Br J Obstet Gynaecol, 96: 580-587, 1989.
55. RODIN A., MURBY B., SMITH M.A., CALEFFI M., FENTIMAN I., CHAPMAN M.G., FOGELMAN I.: *Perimenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 225 Caucasian women*. Bone, 11: 1-5, 1990.
56. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., TAPONECO F., CAPPAGLI B., MAFFEI S., MANETTI P., PIAGGESI L., FIORETTI P.: *Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study*. Maturitas, 18: 191-197, 1994.
57. RECKER R., LAPPE J., DAVIES K., HEANEY R.: *Characterization of Perimenopausal Bone Loss: a Prospective Study*. 2000 J Bone Miner Metab, 15: 1965.
58. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., CAPPAGLI B., TAPONECO F., MAFFEI S., PIAGGESI L., FRUZZETTI F., FIORETTI P.: *Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism*. Maturitas, 19:125-131, 1994.
59. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., TAPONECO F., CAPPAGLI B., PIAGGESI L., FIORETTI P.: *Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism*. M. Obstetrics and Gynecology, 83: 392-396, 1994.
60. GAMBACCIANI M., CIAPONI M., CAPPAGLI B., BENUSSI C., GENAZZANI A.R.: *Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism*. Osteoporos Int, 11 (6):544-8, 2000.
61. CUNDY T., EVANS M., ROBERTS H. et al.: *Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception*. BMJ, 303:13-16, 1991.
62. TANEEPANICHSKUL S., INTARAPRASERT S., THEPPISAI U., et al.: *Bone mineral density in long-term depot medroxyprogesterone acetate acceptors*. Contraception, 1997; 56:1-3.
63. GBOLADE B., ELLIS S., MURBY B. et al.: *Bone density in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate*. Br J Obstet Gynaecol, 105:790-794, 1998.
64. PETITTI D.B., PIAGGIO G., MEHTA S. et al.: *Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health*. Obstet Gynecol, 95:736-744, 2000.
65. PAIVA L.C., PINTO-NETO A.M., FAUNDES A.: *1998 Bone density among long-term users of medroxyprogesterone acetate as a contraceptive*. Contraception, 58:351-355.
66. SCHOLES D., LACROIX A.Z., OTT S.M., ICHIKAWA L.E., BARLOW W.E.: *1999 Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception*. Obstet Gynecol, 93:233-238.
67. SCHOLES D., LACROIX A.Z., ICHIKAWA L.E., et al.: *Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study*. Epidemiology, 13:581-587, 2002.
68. BAHAMONDES L., PERROTTI M., CASTRO S., FAUNDES D., PETTA C., BEDONE A.: *Forearm bone density in users of Depo-Provera as a contraceptive method*. Fertil Steril, 71:849-852, 1999.
69. CROMER B.A., BLAIR J.M., MAHAN J.D. et al.: *A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives*. J Pediatr, 129:671-676, 1996.
70. CROMER B.A., LAZEBNIK R., ROME E., STAGER M., BONNY A., ZIEGLER J., DEBANNE S.M.: *Double-blind randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception*. Am J Obstet Gynecol, 192 (1):42-770, 2005.
71. MacDOUGALL J., DAVIES M.C., OVERTON C.E. et al.: *Bone density in a population of long term oral contraceptive pill users does not differ from that in menstruating women*. Br J Fam Plann, 25:96-100, 1999.
72. MURPHY S., KHAW K.T., COMPSTON J.E.: *Lack of relationship between hip and spine bone mineral density and oral contraceptive use*. Eur J Clin Invest, 23:108-111, 1993.
73. POLATTI F., PEROTTI F., FILIPPA N., GALLINA D., NAPPI R.E.: *Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women*. Contraception, 51:221-224, 1995.
74. RECKER R.R., DAVIES K.M., HINDERS S.M., HEANEY R.P., STEGMAN M.R., KIMMEL D.B.: *Bone gain in young adult women*. J Am Med Assoc, 268:2403-2408, 1992.
75. MAZESS R.B., BARDEN H.S.: *Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills*. Am J Clin Nutr, 53:132-142, 1991.
76. KRITZ-SILVERSTEIN D., BARRETT-CONNOR E.: *Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use*. Am J Public Health, 83:100-102, 1993.
77. KLEEREKOPER M., BRIENZA R.S., SCHULTZ L.R., JOHNSON C.C.: *1991 Oral contraceptive use may protect against low bone mass*. Arch Intern Med, 151:1971-1976.
78. GARNERO P., SORNAY-RENDU E., DELMAS P.D.: *Decreased bone turnover in oral contraceptive users*. Bone, 16:499-503, 1995.
79. VOLPE A., AMRAM A., CAGNACCI A., BATTAGLIA C.: *Biochemical aspects of hormonal contraception: effects on bone metabolism*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2:123-126, 1997.
80. DECHERNEY A.: *Bone-sparing properties of oral contraceptives*. Am J Obstet Gynecol, 174:15-20, 1996.
81. SAGSVEEN M., FARMER J.E., PRENTICE A., BREEZE A.: *Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density*. Cochrane Database Syst Rev, 2003;(4): CD001297.
82. SURREY E.S.: *Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached?* Add-Back Consensus Working Group. Fertil Steril, 71:420-4, 1999.
83. DRINKWATER B.L., NILSON K., CHESTNUT C.H., BRENNER W.J. et al.: *Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes*. N Engl J Med, 311: 277-281, 1984.
84. RIGOTTI N.A., NUSSBAUM S.R., HERZOG D.B. et al.: *Osteoporosis in women with anorexia nervosa*. N Engl J Med, 311: 1601-1606, 1984.
85. JACOBSON P.C., BEAVER W., GRUBB S.A., TAFT T.N., TALMAGE R.V.: *Bone density in women: college athletes and older athletic women*. J Orthop Res, 2:328-32, 1984.

86. MARCUS R., CANN C., MADORG P., et al.: *Menstrual function and bone mass in elite women distance runners*. Ann Intern Med, 102: 158-163, 1988.
87. DRINKWATER B.L., NILSON K., OTT S., CHESNUT C.H. III.: *Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes*. JAMA, 256:380-2, 1986.
88. NILAS L., CHRISTIANSEN C.: *The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss*. Br J Obstet Gynaecol, 96: 580-587, 1989.
89. RODIN A., MURBY B., SMITH M.A., CALEFFI M., FENTIMAN I., CHAPMAN M.G., FOGELMAN I.: *Perimenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 225 Caucasian women*. Bone, 11: 1-5, 1990.
90. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., TAPONECO F., CAPPAGLI B., MAFFEI S., MANETTI P., PIAGGESI L., FIORETTI P.: *Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study*. Maturitas, 18: 191-197, 1994.
91. RECKER R., LAPPE J., DAVIES K., HEANEY R.: *Characterization of Perimenopausal Bone Loss: a Prospective Study*. J Bone Miner Metab, 15: 1965, 2000.
92. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., CAPPAGLI B., TAPONECO F., MAFFEI S., PIAGGESI L., FRUZZETTI F., FIORETTI P.: *Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism*. Maturitas, 19:125-131, 1994.
93. GAMBACCIANI M., SPINETTI A., TAPONECO F., CAPPAGLI B., PIAGGESI L., FIORETTI P.: *Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism*. M. Obstetrics and Gynecology, 83: 392-396, 1994.
94. GAMBACCIANI M., CIAPONI M., CAPPAGLI B., BENUSSI C., GENAZZANI A.R.: *Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism*. Osteoporos Int, 11 (6):544-8, 2000.